

〔薬 劑 学〕  
YAKUZAIGAKU  
58 (1) 10-16 (1998)

脂溶性または水溶性薬物のみの皮膚透過性を促進する添加剤は  
存在するか? : 数種促進剤を用いた検討

真鍋栄一郎<sup>a</sup>, 田中重男<sup>a</sup>, 杉林堅次<sup>b</sup>, 森本雍憲<sup>b</sup>

大正製薬 OTC 開発研究所<sup>a</sup>, 城西大学薬学部<sup>b</sup>

Are There Any Specific Enhancers to Increase Skin Permeation of Only  
Lipophilic or Hydrophilic Drugs? : Studies Using Several Enhancers

EIICHIRO MANABE,<sup>a</sup> SHIGEO TANAKA,<sup>a</sup> KENJI SUGIBAYASHI<sup>b</sup> and YASUNORI MORIMOTO<sup>b</sup>

OTC Research Center, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,<sup>a</sup> 403,  
Yoshino-cho 1-chome, Ohmiya, Saitama 330-8530, Japan, and  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University,<sup>b</sup> 1-1,  
Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0290, Japan

(Received July 30, 1997)

The purpose of this study is to determine a specific enhancer to increase the skin permeation of only lipophilic or hydrophilic drugs. Seven kinds of enhancers were evaluated about the specificity or selectivity of their skin permeation-enhancing effects by an *in vitro* permeation study using 2-chamber diffusion cells and excised hairless rat skin. Isosorbide dinitrate and antipyrine were used as models for typical lipophilic and hydrophilic drugs. The enhancement factors were calculated by dividing the obtained steady-state flux of the drugs with each enhancer by that without enhancer (control), and the specificity of the enhancers was evaluated using these factors. As a result, the effect of each enhancer was greatly related to the lipophilicity of the drugs. The enhancers were therefore divided by the values of the factors into type 1 enhancers, which specially increased the skin permeation of the lipophilic drug isosorbide dinitrate such as lauric acid and lauryl alcohol; type 2 enhancers, which promoted the permeation of the hydrophilic drug antipyrine such as  $\alpha$ -terpineol, *l*-menthol and N-methyl-2-pyrrolidone; and type 3 enhancers, which enhanced the permeation of both drugs such as isopropyl myristate and Azone®. The difference in the specificity in the enhancing effects might be the result of the skin permeation-enhancing mechanism. The mechanism may be related to structural properties of the enhancers rather than their physicochemical characteristics.

**Keywords**—skin permeation; permeation enhancer; enhancement factor; selectivity of skin-permeation enhancing effect

一般に薬物の経皮吸収速度は消化管等の粘膜吸収速度に比較し遅い<sup>1)</sup>。このため薬物の経皮吸収性を増強する目的で、Azone®<sup>2,3)</sup>、テルペン類<sup>4,5)</sup>、アルコール類<sup>6)</sup>、脂肪酸類<sup>7,8)</sup>及び混合系 (*l*-メントール-エタノール-水系)<sup>9)</sup>等の吸収促進剤の効果が検討され、これらの作用メカニズムに関しても示差走査熱量分析<sup>10)</sup>

や赤外分光分析<sup>11)</sup>等の種々機器を用いて検討されている<sup>12-14)</sup>。しかし、このように種々促進剤が検討されているのにも関わらず、それらの促進機構としては角質層脂質への影響とするもの以外には明白なものはなく<sup>15, 16)</sup>、促進剤それぞれの特徴や違いに関する研究は少ない。このような状況下、Barry は促進剤の物性(たとえば水溶性、脂溶性)と効果との関係について調べている<sup>17)</sup>。彼は経皮吸収の最大のバリアーである角質層に2種透過ルートを仮定し、促進剤のそれぞれのルートへの分配性(分配性は物性に影響される)からそれらの作用機構を分類した。促進剤の効果はまた、皮膚透過を促進させたい薬物の物性によっても、大きく影響を受けると考えられるが<sup>18, 19)</sup>、その分野に関する検討も少ない。そこで本研究では、脂溶性または水溶性薬物のみの皮膚透過性を選択的に促進する添加剤が存在するか調べることを目的として、透過促進効果が現れることが明らかになっている7種促進剤を用いて検討を行った。

## 実 験 の 部

### 1. 脂溶性または水溶性モデル薬物の選定とその基準

脂溶性モデル薬物として硝酸イソソルビド (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) を、水溶性モデル薬物としてアンチピリン (東京化成株式会社, 東京) を選択した<sup>1, 20-22)</sup>。Table I にこれらの構造式及び物理化学的特性を示す。我々はすでに、これら両薬物のオクタノール/水分配係数 ( $K_{ow}$ ) は15.8および0.20であり、ヘアレスラット腹部摘出皮膚を介した透過係数はそれぞれ約  $1.0 \times 10^{-5}$  および  $1.0 \times 10^{-7}(\text{cm/sec})$  であることを報告している<sup>21)</sup>。さらに我々はこれら2薬物以外の種々物質の皮膚透過性をも測定し、硝酸イソソルビドは角質層中の脂質に富んだ部分を、またアンチピリンは角質層の水に富んだ部分を介して透過すると判断しており<sup>23-25)</sup>、これら両薬物を脂溶性または水溶性薬物のモデルとしても問題がないと考えた。

なお、これら両薬物は解離基を持たないため、基剤や皮膚中の pH 変化による薬物の皮膚透過への影響、さらに皮膚組織への吸着等を考慮せずに皮膚透過性を試験することが可能である。

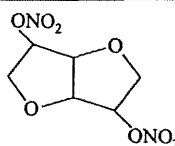
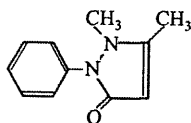
### 2. 促進剤の選定

経皮吸収促進剤はその効果が過去の研究より明らかにされている7種、 $\alpha$ -テルピネオール、ミリスチン酸イソプロピル、*l*-メントール、ラウリン酸、ラウリルアルコール、N-メチル-2-ピロリドン (以上、東京化成株式会社)、及び Azone<sup>®</sup> (住商ネルソン, 東京) を選択した<sup>26, 27)</sup>。Table II にそれらの構造式及び物理化学的特性を示す。選ばれた促進剤の脂溶性は、溶解度パラメータからもわかるように、比較的皮膚バリアー(角質層)の脂溶性と似ていた<sup>28, 29)</sup>。

### 3. その他の試料

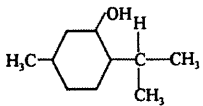
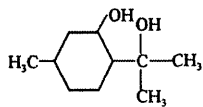
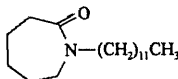
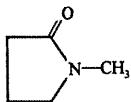
透過物及び促進剤以外の試薬は液体クロマトグラフ用もしくは特級品を用いた。

TABLE I. Molecular Structures and Physicochemical Properties of Drugs Used in This Experiment

	Structure	Molecular weight	$K_{ow}$ <sup>a)</sup>
Isosorbide dinitrate (ISDN)		236.1	15.8
Antipyrine (ANP)		188.2	0.20

a) Partition coefficient between octanol and water.

TABLE II. Molecular Structures and Physicochemical Properties of Skin Permeation Enhancers Used in This Experiment

Enhancer	Structure	Molecular weight	Solubility parameter <sup>28,29)</sup>
$\alpha$ -Terpineol		172.3	8.08
Isopropyl myristate	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	270.5	8.54
<i>l</i> -Menthol		156.3	9.22
Lauric acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	200.3	9.35
Lauryl alcohol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{OH}$	186.3	9.37
Azone <sup>®</sup>		281.5	9.55
N-methyl pyrrolidone		99.1	11.50

4. 薬物の皮膚透過試験<sup>20)</sup>

雄性ヘアレスラット（7週齢）腹部摘出皮膚をペントバルビタールナトリウム麻酔下（50 mg/kg i. p.）摘出した。摘出した皮膚をあらかじめ 37°C に保った有効拡散面積 0.95 cm<sup>2</sup> の 2 チャンバー横型拡散セルにはさんだ。ドナー（角質層）側セルに薬物を 1.0 mg/ml（0.1%）溶解させ、促進剤を 30 mg/ml（3.0%）を溶解、乳濁もしくは懸濁化させた水溶液 2.5 ml を適用した。レシーバー（真皮層）側セルには 1/15 M 等張リン酸緩衝液 2.5 ml を加え試験を開始した。経時的にレシーバー側から一定量のサンプル溶液を採取し、その都度同量の緩衝液を加えて容量を一定に保った。採取したサンプル中の薬物量を測定し定常状態透過速度（Flux）を算出した。また、この値を用いてコントロールに対する経皮吸収促進率（Enhancement Factor: EF）を算出した。

## 5. 定 量

薬物は逆相カラムを用いて高速液体クロマトグラフ装置（L-7000, 日立, 東京）を用いて定量した<sup>25)</sup>。

## 結 果 と 考 察

Fig. 1 に各種経皮吸収促進剤（3%）溶液からの硝酸イソソルビドとアンチピリンのヘアレスラット累積皮膚透過量の時間推移を示す。両薬物の皮膚透過はどの系でも 0~2 時間のラグタイムの後一定の透過速度を示したので、4~10 時間のデータを用いて定常状態 Flux を算出した。Fig. 2 にその結果を示す。なお、図中の括弧内の値はコントロール群に対する各促進剤適用群の定常状態薬物 Flux 比（EF<sub>Drug</sub>）である。

EF<sub>Drug</sub> は吸収促進剤の適用濃度によって異なるので<sup>30)</sup>、種々促進剤の EF<sub>Drug</sub> を簡単に比較できない。たとえば、3%  $\alpha$ -テルピネオールまたは 3% ミリスチン酸イソプロピルを適用した際の硝酸イソソルビドの

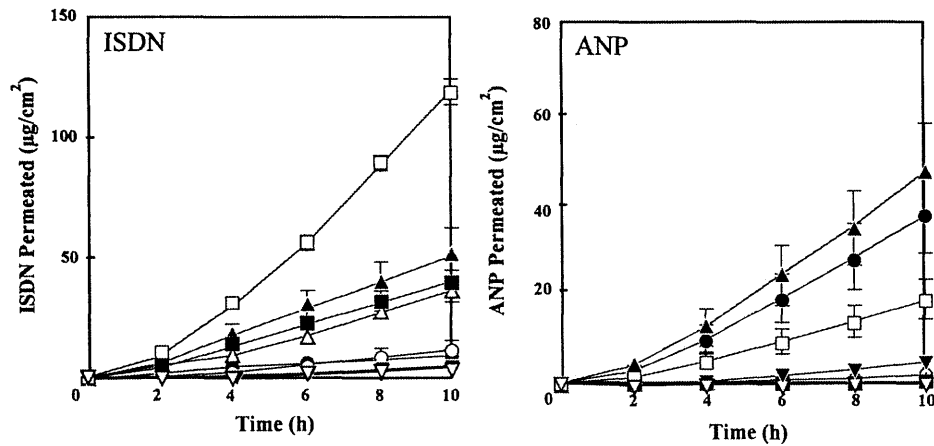


Fig. 1. Permeation Profiles of ISDN and ANP from Enhancer Aqueous Systems through Hairless Rat Skin

a) ISDN. b) ANP. ●,  $\alpha$ -terpineol; ○, isopropyl myristate; ▲, *l*-menthol; △, lauric acid; ■, lauryl alcohol; □, Azone®; ▼, N-methyl pyrrolidone; ▽, control. Each value represents the mean  $\pm$  S. E. of 3 experiments.

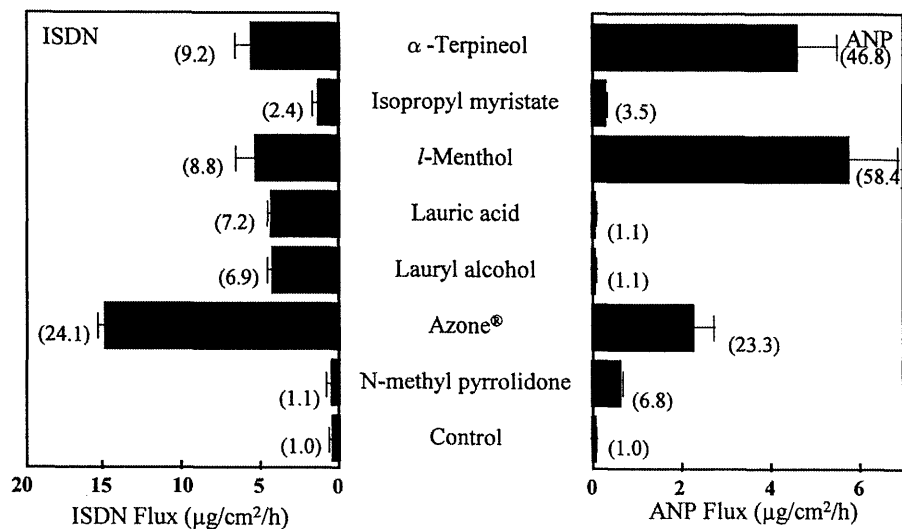


Fig. 2. Steady-State Permeation Flux of ISDN and ANP from Aqueous Water Systems through Hairless Rat Skin

Each value represents the mean  $\pm$  S. E. of 3 experiments.

$EF_{Drug}$ , すなわち  $EF_{ISDN}$  はそれぞれ 9.2 及び 2.4 であり, ミリスチン酸イソプロピルの方が高い効果を示したが, 促進剤濃度が 1% や 10% でも ミリスチン酸イソプロピルの方が高い効果を示すとは限らない<sup>27)</sup>.

そこで, 今回の試験ではそれぞれの促進能は比較せず, 同じ促進剤でかつ同じ促進剤濃度で測定した  $EF_{ANP}$  と  $EF_{ISDN}$  の比を比較した. Table III にその結果を示す. また, この表では便宜的に脂溶性の硝酸イソソルビドの皮膚透過性をより増強する促進剤 (Type 1), 水溶性のアンチピリンの皮膚透過性をより増強する促進剤 (Type 2), 及び促進比が両者であり差がない促進剤 (Type 3) に分類した. これら促進剤の特徴は, 角質層脂質の流動化を始め, 脱脂, 蛋白質変性, 溶媒牽引及び促進剤の蓄積等の角質層構造への

TABLE III. Classification of Enhancers by Selectivity of Skin Permeation-Enhancing Effect

Type	$EF_{ANP}/EF_{ISDN}$	Permeation Enhancer	$EF_{ANP}/EF_{ISDN}$
Type 1	$EF_{ANP}/EF_{ISDN} < 0.5$	Lauric acid	0.15
		Lauryl alcohol	0.16
Type 2	$2.0 < EF_{ANP}/EF_{ISDN}$	<i>l</i> -Menthol	6.64
		$\alpha$ -Terpineol	5.09
		N-methyl pyrrolidone	6.18
		Azone®	0.97
Type 3	$0.5 \leq EF_{ANP}/EF_{ISDN} \leq 2.0$	Isopropyl myristate	1.46

作用機構の違いに起因すると思われる。また、今回の試験では促進剤の溶解度パラメータと皮膚透過促進選択性の間に明らかな相関関係は見られなかった。これは今回用いた促進剤の脂溶性が、皮膚の溶解度パラメータ付近に集中しているため、角質層中の各領域（親水性又は親油性領域）への分配性に大きな差がなかったためであると思われる。しかし、構造上互いに類似している単環テルペンである  $\alpha$ -テルピネオールと *l*-メントールやラウリン酸とラウリルアルコールはそれぞれ同じタイプに分類され、構造的特徴が角質層構造変化と密接に関係し、皮膚透過促進選択性に影響を与えたと思われる。

Type 1 の経皮吸収促進剤には、ラウリン酸及びラウリルアルコールが分類され、硝酸イソソルビド及びアンチピリンの皮膚透過性をラウリン酸はそれぞれ約 7.2 及び 1.1 倍、ラウリルアルコールはそれぞれ約 6.9 及び 1.1 倍促進させた。これら促進剤は特に硝酸イソソルビドの透過を顕著に促進しているため、脂溶性薬物の透過ルートである脂質に富んだ領域の透過抵抗を低下させていると思われる。多くの研究で報告されている角質細胞間脂質の流動性の増加もこのタイプの促進剤の作用機構の 1 つであると思われる。また、促進剤のカルボキシル基及び水酸基等の官能基の種類による透過促進選択性の違いは見られず、むしろ側鎖部分の構造（側鎖長等）と経皮吸収促進選択性に関連があるように思われた。

*l*-メントール、 $\alpha$ -テルピネオール及び N-メチル-2-ピロリドン Type 2 に分類された。硝酸イソソルビド及びアンチピリンの皮膚透過性を *l*-メントールはそれぞれ約 8.8 及び 58.4 倍、 $\alpha$ -テルピネオールはそれぞれ約 9.2 及び 46.8 倍、そして、N-メチル-2-ピロリドンはそれぞれ約 1.1 及び 6.8 倍促進させた。これら促進剤は特にアンチピリンの透過を顕著に促進しており、水溶性薬物の透過ルートである水に富んだ領域の透過抵抗を低下させていると思われる。この作用には脱脂等による新しい細孔の形成<sup>25)</sup>、溶媒牽引<sup>31)</sup>などが考えられる。また、前述したように *l*-メントール及び  $\alpha$ -テルピネオールは単環モノテルペン構造を持ち構造的に類似しているため、同様な経皮吸収促進選択性を示したと思われる。さらに、このような機序を示す他の吸収促進剤としてはエタノール<sup>32)</sup>、イソプロパノール<sup>33)</sup>、ジメチルスルホキシド<sup>34)</sup>等が考えられる。

また、Azone® 及びミリスチン酸イソプロピルは Type 3 に分類された。硝酸イソソルビド及びアンチピリンの皮膚透過性を Azone® はそれぞれ約 24.1 及び 23.3 倍、ミリスチン酸イソプロピルはそれぞれ約 2.4 及び 3.5 倍促進させた。これら経皮吸収促進剤は両薬物の透過を促進しており、水溶性及び脂溶性の両薬物の透過ルートの透過抵抗を共に低下させたと思われる。Azone® は Type 1 の促進剤と同様に脂質の流動化を増加すると報告されているが<sup>17)</sup>、今回の試験では Type 3 に分類された。このことは Azone® の皮膚透過促進メカニズムが、脂質の流動化のみではない可能性を示唆している。強い脂質流動化作用の結果、角質バリアー中の水領域が増大したのかもしれない。また、このような作用を示す他の成分としてはオレイン酸やオレイルアルコール等が考えられる<sup>7)</sup>。

一般に経皮吸収促進剤は皮膚中のあらゆる成分に多角的に影響を及ぼすため、明白な作用機構の把握は困難である場合が多い<sup>35)</sup>。今回は、各種経皮吸収促進剤の脂溶性または水溶性薬物の透過促進選択性のみに焦点を絞って検討したが、今後は促進剤濃度と促進剤の作用機構や選択性の関係についても検討が必要であると思われる。また、今回薬物を溶解状態で皮膚に適用したが、経皮吸収促進剤の添加による薬物の活量低下についても考慮する必要がある<sup>27)</sup>。さらに、今回の検討より分類された異なったタイプの経皮吸収促進剤を

併用することにより、更なる透過促進効果が得られるかもしれない。このように吸収促進剤の作用機構についてさらに詳細に検討することにより、それらと経皮吸収促進選択性の関係についても明らかになるだろう。

以上より、脂溶性薬物の皮膚透過促進にはラウリン酸やラウリルアルコールが、また水溶性薬物の透過促進にはモノテルペン類やN-メチル-2-ピロリドンが有効であること、また、ほぼ選択的に脂溶性薬物または水溶性薬物のみの皮膚透過促進に寄与する促進剤が存在することが示された。

#### 引 用 文 献

- 1) T. Hatanaka, E. Manabe, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, An application of the hydrodynamic pore theory to percutaneous absorption of drugs, *Pharm. Res.*, **11**, 654-658 (1994).
- 2) Y. Morimoto, K. Sugibayashi, K. Hosoya, W. I. Higuchi, Penetration enhancing effect of azone on the transport of 5-fluorouracil across the hairless rat skin, *Int. J. Pharm.*, **32**, 31-38 (1986).
- 3) K. R. Brain, J. Hadgraft, D. Lewis, G. Allan, The influence of Azone on the percutaneous absorption of methotrexate, *Int. J. Pharm.*, **71**, R 9-R 11 (1991).
- 4) G. K. Jain, A. K. Sharma, S. S. Agrawal, Transdermal controlled administration of verapamil-enhancement of skin permeability, *Int. J. Pharm.*, **130**, 169-177 (1996).
- 5) T. T. Kararli, C. F. Kirchhoff, S. C. Penzotti, Enhancement of transdermal transport of azidothymidine (AZT) with novel terpene and terpene-like enhancers: *in vitro-in vivo* correlations, *J. Controlled Release*, **34**, 43-51 (1995).
- 6) P. Liu, T. K. Bergstrom, Quantitative evaluation of aqueous isopropyl alcohol enhancement on skin flux of terbutaline (sulfate). 2. Permeability contributions of equilibrated drug species across human skin *in vitro*, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 320-325 (1996).
- 7) A. Naik, R. M. Pechtold, R. O. Potts, R. H. Guy, Mechanism of oleic acid-induced skin penetration enhancement *in vivo* in humans, *J. Controlled Release*, **37**, 299-306 (1995).
- 8) Y. Komata, A. Kaneko, T. Fujie, Accumulation of lauric acid in skin as an enhancer for the percutaneous absorption of thiamine disulfide, *Bio. Pharm. Bull.*, **18**, 791-793 (1995).
- 9) D. Kobayashi, T. Matsuzawa, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, M. Kobayashi, M. Kimura, Feasibility of use of several cardiovascular agents in transdermal therapeutic system with *l*-menthol-ethanol system on hairless rat and human skin, *Bio. Pharm. Bull.*, **16**, 254-258 (1993).
- 10) R. O. Potts, G. M. Golden, M. L. Francoeur, V. H. W. Mak, R. H. Guy, Mechanism and enhancement of solute transport across the stratum corneum, *J. Controlled Release*, **15**, 249-260 (1991).
- 11) V. H. W. Mak, R. O. Potts, R. H. Guy, Percutaneous penetration enhancement *in vivo* measured by attenuated total reflectance infrared spectroscopy, *Pharm. Res.*, **7**, 835-841 (1990).
- 12) P. A. Cornwell, B. W. Barry, J. A. Bouwstra, G. S. Gooris, Modes of action of terpene penetration enhancers in human skin; differential scanning calorimetry, small-angle X-ray diffraction and enhancer uptake studies, *Int. J. Pharm.*, **127**, 9-26 (1996).
- 13) C. L. Guy, T. M. Murphy, J. Hadgraft, I. W. Kellaway, J. C. Evans, C. C. Rowlands, An electron spin resonance study of skin penetration enhancers, *Int. J. Pharm.*, **49**, 39-45 (1989).
- 14) W. Abraham, D. T. Downing, Lamellar structures formed by stratum corneum lipids *in vitro*: a deuterium nuclear magnetic resonance (NMR) study, *Pharm. Res.*, **9**, 1415-1421 (1992).
- 15) A. Alonso, N. C. Meirelles, M. Tabak, Effect of hydration upon the fluidity of intercellular membranes of stratum corneum: an EPR study, *Biochim. Biophys. Acta*, **1237**, 6-15 (1995).
- 16) T. Ogiso, M. Iwaki, T. Paku, Effect of various enhancers on transdermal penetration of Indomethacin and urea, and relationship between penetration parameters and enhancement factors, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 482-488 (1995).
- 17) B. W. Barry, Lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement, *J. Controlled Release*, **15**, 237-348 (1991).
- 18) P. A. Cornwell, B. W. Barry, Effect of penetration enhancer treatment on the statistical distribution of human skin permeabilities, *Int. J. Pharm.*, **117**, 101-112 (1995).

- 19) E. J. Baker, J. Hadgraft, *In vitro* percutaneous absorption of arildone, a highly lipophilic drug, and the apparent no-effect of the penetration enhancer azone in excised human skin, *Pharm. Res.*, **12**, 993-997 (1995).
- 20) Y. Morimoto, T. Hatanaka, K. Sugibayashi, H. Ohmiya, Prediction of skin permeability of drugs : comparison of human and hairless rat skin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 634-639 (1990).
- 21) T. Hatanaka, M. Inuma, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Prediction of skin permeability of drugs. I. Comparison with artificial membrane, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 3452-3459 (1990).
- 22) H. Ueda, M. Ogihara, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Difference in the effect of ultrasound on the skin permeation on polar and non-polar drugs, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1973-1976 (1996).
- 23) T. Hatanaka, M. Inuma, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Prediction of skin permeability of drugs. II. Development of composite membrane as a skin alternative, *Int. J. Pharm.*, **79**, 21-29 (1992).
- 24) H. Ueda, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Skin penetration-enhancing effect of drugs by phonophoresis, *J. Controlled Release*, **37**, 291-297 (1995).
- 25) E. Manabe, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Analysis of skin penetration enhancing effect of drugs by ethanol-water mixed systems with hydrodynamic pore theory, *Int. J. Pharm.*, **129**, 211-221 (1996).
- 26) K. Sugibayashi, S. Nakayama, T. Seki, K. Hosoya, Y. Morimoto, Mechanism of skin penetration-enhancing effect by laurocapram, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 58-64 (1992).
- 27) Y. Morimoto, T. Hatanaka, M. Oguchi, K. Sugibayashi, M. Kobayashi, M. Kimura, A screening method for percutaneous absorption enhancers appropriate for adhesive matrix devices, *S. T. P. Pharm. Sci.*, **2**, 253-258 (1992).
- 28) F. F. Robert, A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids, *Poly. Eng. Sci.*, **14**, 147-154 (1974).
- 29) C. D. Vaughan, Solubility effects in product, package, penetration and preservation, *Cosmetics & Toiletries*, **133**, 47-69 (1988).
- 30) D.-D. Kim, Y. W. Chien, Transdermal delivery of dideoxynucleoside-type anti-HIV drugs. 2. The effect of vehicle and enhancer on skin permeation, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 214-219 (1996).
- 31) P. Liu, T. K. Bergstrom, W. R. Good, Cotransport of estradiol and ethanol through human skin *in vitro* : understanding the permeant/enhancer flux relationship, *Pharm. Res.*, **8**, 938-944 (1991).
- 32) D. Bommannan, R. O. Potts, R. H. Guy, Examination of the effect of ethanol on human stratum corneum *in vivo* using infrared spectroscopy, *J. Controlled Release*, **16**, 299-304 (1991).
- 33) P. Liu, T. K. Bergstrom, F. H. Clarke, N. Gonnella, W. R. Good, Quantitative evaluation of aqueous isopropanol enhancement of skin flux of terbutaline (sulfate). I. Ion associations and species equilibria in the formulation, *Pharm. Res.*, **9**, 1035-1042 (1992).
- 34) A. N. C. Anigbogu, A. C. Williams, B. W. Barry, H. G. M. Edwards, Fourier transform raman spectroscopy penetration enhancer dimethyl sulfoxide and human stratum, *Int. J. Pharm.*, **125**, 265-282 (1995).
- 35) T. Hatanaka, M. Shimoyama, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Effect of vehicle on the skin permeability of drugs : polyethylene glycol 400-water and ethanol-water binary solvent, *J. Controlled Release*, **23**, 247-260 (1993).